

**Experimentelle Aortalipoidose und renale
Hypertonie der Ratte:
Die Bedeutung der Schilddrüsen- und Gonadenfunktion**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der gesamten Heilkunde
der Medizinischen Fakultät der Universität Basel

vorgelegt von

ANTON WANNER

von Schleithem (Schaffhausen)

1965



Von der Medizinischen Fakultät genehmigt auf Antrag von
Herrn Professor Dr. *H. J. Bein*

Tag der Promotion: 16. März 1965

Die vorliegende Arbeit entstand auf Anregung und unter der Leitung von Herrn Professor Dr. *H. J. Bein*, dem ich meinen Dank ausspreche. Mein aufrichtiger Dank gilt auch Herrn Dr. *P. Loustalot* und Herrn PD. Dr. *R. Hess* für ihre freundliche Hilfe bei der Durchführung der Arbeit.



Einleitung

In den letzten Jahren sind experimentelle Methoden zur Erzeugung von Fetteinlagerungen in die Aortenwand der Ratte mitgeteilt worden (8). Damit wurden bei dieser Tierart Untersuchungen über die Wirkung des erhöhten Blutdruckes auf die Gefäßlipoidose möglich. Experimentelle Hypertonie allein, sei sie renal bedingt (15) oder durch Belastung mit Desoxycorticosteronacetat, bzw. ACTH, erzeugt (31), kann bei der Ratte pathologische Veränderungen an muskulären Arterien und Arteriolen hervorrufen. Diese betreffen in erster Linie die Schichten der Media. Nur von Magarey (21) sind Endothelverdickungen beobachtet worden, die gewisse Ähnlichkeit mit lipidotischen Intimaläsionen anderer Species aufweisen.

Bei der Ratte werden diätetisch erzeugte Gefäßlipoidosen durch experimentelle Hypertonie verstärkt (6, 7, 37). Es ist allerdings unabgeklärt, ob dieser Effekt auf rein hämodynamischen Faktoren beruht oder ob weitere Einflüsse eine Rolle spielen. Endokrine Faktoren scheinen dabei im Vordergrund zu stehen.

Eine Dissoziation von Druckverlauf und einer Lipoidablagerung in die Gefäßwand ist bei der Ratte bekannt. Im Falle einer experimentellen Hypertonie wird durch Thiouracilderivate oder Thyreoidektomie sowohl der Blutdruckanstieg verhindert wie auch bereits erhöhter Blutdruck herabgesetzt (1, 4, 12, 14, 28), die Aortalipoidose aber bei gleichzeitiger Verfütterung Lipoidose-

Eingegangen: 17. Januar 1966.

erzeugender Diäten verstärkt (34, 37). Umgekehrt wird durch Thyroxinapplikation normaler oder bereits erhöhter Blutdruck gesteigert (4), die experimentell erzeugte Aortalipoidose aber verringert (5, 16).

Angaben über den Einfluß der Gonaden auf die Entstehung der Gefäßlipoidose lassen keine eindeutige Beziehung erkennen (9, 19, 22, 24). Untersuchungen über die Wirkung der Gonaden auf das Ausmaß einer Gefäßlipoidose bei gleichzeitiger experimenteller Hypertonie sind uns keine bekannt.

Bei Männchen kann die Gonadektomie eine gesteigerte, bei Weibchen eine verminderte Tendenz zur Hochdruckentwicklung bedingen (3).

Auf Grund derartiger Befunde ist anzunehmen, daß Hypertonie nur unter gewissen Bedingungen zur Verstärkung der experimentell erzeugten Gefäßlipoidose führt. Wir haben daher Untersuchungen über die Wirkung der Klammerung einer Nierenarterie auf den Blutdruck und die diätetisch erzeugte Aortalipoidose in Abhängigkeit vom Funktionsausfall der Schilddrüse und der Gonaden durchgeführt. Da nach Angaben von *Fillios et al.* (10) neben dem Fettgehalt auch dem Proteingehalt der Diät eine wesentliche Bedeutung für die Entwicklung einer Gefäßlipoidose zukommt, wurden diese Faktoren ebenfalls berücksichtigt.

Methodik

Die Versuchstiere, männliche und weibliche Albinoratten, wurden in Gruppen zu je 5 Tieren in Plastikkäfigen bei einer Lufttemperatur von 22—25° C und bei konstanter relativer Luftfeuchtigkeit (60%) gehalten. Sie erhielten standardisiertes Würfelfutter (22% Protein, 5—6% Fett, 4—5% Faser) der NAFAG AG (Gossau SG) und Brunnenwasser ad libitum. Blutdruck- und Gewichtskontrollen erfolgten wöchentlich.

Für einen Versuch wurden bei Beginn Gruppen zu wenigstens 20 Tieren im Gewicht von 150—190 g (weibliche) und 230—290 g (männliche), d. h. etwa 7—8 Wochen alte Tiere, eingesetzt. Die Versuchsdauer betrug einheitlich 8 Wochen, wobei in den letzten 4 Wochen das Würfelfutter durch eine fettreiche Diät mit 3% Cholesterin und 1% Cholsäure sowie mit niedrigem (5%) oder hohem (40%) Rohcaseingehalt ersetzt wurde. Ihre Zusammensetzung folgte den Angaben von *Loustalot* (20).

Thiouracil wurde zu 300 mg% zusammen mit 3,2 mg% KJ der proteinreichen Diät beigemischt. In früheren Versuchen wurde festgestellt, daß täglich etwa 10—15 g der proteinreichen und 8—10 g der proteinarmen Diät konsumiert wurde. Täglich wurden somit mit der proteinreichen Diät 30—45 mg Thiouracil und 0,32—0,48 mg KJ pro Tier aufgenommen.

Zur Erzeugung des Hochdrucks wurde die linksseitige Nierenarterie mit einer Silberklammer analog dem Vorgehen von *Wilson und Byrom* (36) eingengt. Der Blutdruck wurde am Schwanz plethysmographisch nach *Williams et al.* (35) gemessen. Diese Methode erlaubt die Bestimmung des systolischen Wertes. Werte über 130 mm Hg, aber wenigstens 30 mm Hg über dem Anfangsdruck, wurden nach *Bein et al.* (3) als «hyperton» betrachtet. Bei den nicht operierten Kontrolltieren lagen die Blutdruckwerte im Mittel um 100—105 mm Hg.

Die Thyreoidektomie wurde unter stumpfer Ablösung des Schilddrüsengewebes durchgeführt. Die Vollständigkeit der Operation wurde bei Versuchsende mikroskopisch an Serienschnitten durch die Schilddrüsenlogen kontrolliert. Bei der Operation wurden gleichzeitig auch die Nebenschilddrüsen entfernt. Die postoperative Mortalität betrug bei den thyreoidektomierten Tieren innerhalb der ersten 3 Tage 30—40%. Symptome, die auf Ausfall der Parathyreoidea beruhen könnten, wurden nicht beobachtet. Nach der Klammerung der linken Nierenarterie gingen in der ersten postoperativen Woche weniger als 5% der Tiere verloren, während die Gonadektomie zu keinen Verlusten führte.

Alle chirurgischen Eingriffe wurden in Tribromäthanolnarkose (Avertin) (200 mg/kg i.p.) ausgeführt. Thyreoidektomie erfolgte 3—5 Tage vor, Gonadektomie gleichzeitig mit der Klammerung der linken Nierenarterie.

Am Versuchsende wurden die Tiere mit Äther getötet und nach Entbluten sezziert. Für die Beurteilung des Stärkegrades der Aortalipoidose folgten wir der Methode von *Loustalot* (20). Die Aorta wurde längs aufgeschnitten, in Formol (10%) fixiert und mit Oil-red-O in toto gefärbt. Zwei Untersucher beurteilten unabhängig voneinander bei Lupenvergrößerung im auffallenden Licht die Aortenintima im Bogen, im thoracalen und im abdominalen Abschnitt. Das Ausmaß der makroskopischen Einlagerung von Fettsubstanzen in der Intima — als Lipoidose bezeichnet — ging von 0 (fehlend) bis 3 (sehr stark). Da sich in den verschiedenen Versuchsgruppen zwischen den einzelnen Abschnitten keine deutlichen Unterschiede fanden, wurden für die Bewertung die drei Abschnitte zusammengefaßt (maximaler Befall = 9) und damit das Ausmaß des durchschnittlichen Befalls der ganzen Aorta semiquantitativ geschätzt. Die Signifikanzberechnung erfolgte im Vergleich der Mittelwerte nach der t-Methode von *Student*.

Die Untersuchungen von *Loustalot* (20) zeigten bei derselben Versuchsanordnung starke Schwankungen im Gefäßbefall zwischen den einzelnen Gruppen. Unterschiedliches Tiermaterial und die Jahreszeit könnten eine Rolle spielen. Deshalb wurden nach Möglichkeit nur gleichzeitig laufende Versuchsgruppen miteinander verglichen.

Resultate

I. Makroskopische Fetteinlagerungen in der Aorta (Lipoidose)

Bei den mit Würfelkost ernährten Tieren traten keine lipoidotischen Veränderungen auf. Wurde die experimentelle Diät verfüttert, so waren bereits nach 4 Wochen solche Veränderungen nachweisbar, und zwar in stärkerem

Maße nach proteinarmer (PA) als nach proteinreicher (PR) Diät und bei den weiblichen Tieren ausgeprägter als bei den männlichen (Tab. I).

TABELLE I

Stärkegrad der Aortalipoidose intakter und renal hypertoner Ratten

Geschlecht	Diät	Kontrolle	p <	Hyperton
♂	PR	1,45 ± 1,25 (42)	0,001	2,75 ± 1,5 (32)
♂	PA	2,6 ± 1,55 (20)		3,05 ± 1,45 (14)
♀	PR	2,25 ± 1,2 (45)	0,01	3,2 ± 1,7 (33)
♀	PA	3,05 ± 1,35 (20)	0,01	5,05 ± 1,45 (8)

Bis zur 4. Woche Normaldiät (Würfelfutter), danach bis zum Versuchsende proteinreiche (PR) oder proteinarme (PA) Diät (Zusammensetzung siehe Text).

Zeichenerklärung:

Kontrolle: nicht operierte Tiere.

Hyperton: Nierenarterienklammerung mit anschließendem Blutdruckanstieg.

Angaben des Stärkegrades der Aortalipoidose als Mittelwerte $\pm$ Standardabweichung (maximaler Befall = 9). P-Werte nach t-Test von Student.

In Klammer Tierzahl.

Die proteinreiche Diät führte trotz anfänglichem Gewichtsverlust in 4 Wochen zu einer Gewichtszunahme von über 5%, während die proteinarm ernährten Tiere im gleichen Zeitraum durchschnittlich um 20% abnahmen.

II. Wirkung der Klammerung einer Nierenarterie

A. Auf den Blutdruck.

Bei etwa der Hälfte der weiblichen und $\frac{2}{3}$ der männlichen Tiere konnten in den ersten 4 Wochen Blutdruckwerte von 30 mm Hg oder mehr über dem Ausgangswert gemessen werden (= hypertone Tiere). Mit Diätbeginn kam es zu einer vorübergehenden Blutdrucksenkung (Tab. II).

B. Auf die Aortalipoidose.

Bei den hypertonen Tieren konnte im allgemeinen eine Verstärkung der Aortalipoidose beobachtet werden. Aus Tabelle I geht hervor, daß diese Beziehung einzig bei den proteinarm ernährten Männchen nicht signifikant war.

Nach der Klammerung kam es regelmäßig zu einer vorübergehenden Gewichtsabnahme um 10—15%. In der Diätphase fand sich eine gleichartige Gewichtsentwicklung wie bei den nicht operierten Kontrollgruppen.

TABELLE II

Druckverlauf bei Ratten nach Klammerung der einen Nierenarterie

Wochen nach Klamm.	Geschl.	Thiouracil	p <	Kontrolle	p <	Thyreoidektomie
0	♂	105 ± 8 (27)		106 ± 12 (29)		110 ± 11 (33)
	♀	104 ± 10 (26)		102 ± 8 (29)		100 ± 10 (54)
4	♂	138 ± 24		141 ± 23	0,001	115 ± 13
	♀	135 ± 14		136 ± 22	0,001	110 ± 14
5	♂	127 ± 20		133 ± 23	0,01	109 ± 10
	♀	122 ± 16		121 ± 22	0,1	112 ± 16
6	♂	117 ± 18	0,001	135 ± 21	0,001	107 ± 11
	♀	115 ± 13	0,001	132 ± 22	0,001	115 ± 8
8	♂	112 ± 16	0,001	139 ± 25	0,001	106 ± 13
	♀	114 ± 15	0,001	137 ± 26	0,001	109 ± 10

Bis zur 4. Woche nach Klammerung Normaldiät (Würfelfutter), danach bis Versuchsende proteinreiche Diät (Zusammensetzung siehe Text) bei sämtlichen Tieren.

Zeichenerklärung:

Kontrolle: Nierenarterienklammerung allein.

Thiouracil: Nierenarterienklammerung und Thiouracil (0,3%) in der proteinreichen Diät.

Thyreoidektomie: Nierenarterienklammerung und Thyreoidektomie.

Übrige Zeichenerklärung wie Tabelle I.

III. Untersuchungen an gonadektomierten Tieren

1. Ohne zusätzliche unilaterale Nierenarterienklammerung.

A. Druckverlauf.

Weder bei Weibchen noch bei Männchen führte die Gonadektomie zu einer signifikanten Änderung des Blutdruckes.

B. Aortalipoidose.

Bei den gonadektomierten Männchen konnte nach Verfütterung beider Diäten eine deutliche Verstärkung der Lipoidose gefunden werden. Bei den

weiblichen Ratten hingegen kam es nach Verfütterung der proteinreichen Diät zwar zu einer Verstärkung, nach Verfütterung der proteinarmen Diät aber zu einer Verminderung der Aortalipoidose.

2. Mit zusätzlicher unilateraler Nierenarterienklammerung.

A. Druckverlauf.

Bei den Männchen konnte kein besonderer Einfluß der Gonadektomie auf den Blutdruckverlauf beobachtet werden, während es bei den Weibchen zu einer deutlichen Herabsetzung der Tendenz zur Hochdruckentwicklung kam. Es haben nur 25% der Tiere, statt der erwarteten 50%, mit einem Blutdruckanstieg reagiert. Mit Einsetzen der Diät (in der 5. Versuchswoche) war der geschlechtsabhängige Unterschied im Blutdruckverlauf nicht länger zu beobachten; der durchschnittliche Blutdruck befand sich sowohl bei Männchen wie bei Weibchen im Normbereich intakter Kontrolltiere (d. h. 100-105 mm Hg).

B. Lipoidose.

Bei den gonadektomierten Männchen führte die Klammerung der Nierenarterie weder bei den normotonen noch bei den hypertonen Tieren zu einer Verstärkung der Aortalipoidose. Bei den weiblichen Tieren hingegen (mit geringer Tendenz zur Hochdruckentwicklung: nur ca. 25% hypertone Tiere) kam es zu einer deutlichen Steigerung der Aortalipoidose. Dabei zeigten die normotonen gonadektomierten und gleichzeitig geklammerten Weibchen eine deutlich stärkere Fettablagerung in der Aortenintima als die nur gonadektomierten Gruppen (Tab. III).

TABELLE III

Stärkegrad der Aortalipoidose gonadektomierter Ratten mit oder ohne Nierenarterienklammerung

Geschlecht	G	p <	G-Normoton	p <	G-Hyperton
♂	3,5 ± 1,65 (43)		3,2 ± 1,25 (22)		3,7 ± 1,45 (27)
♀	2,55 ± 1,5 (46)	0,01	3,55 ± 1,4 (29)	0,05	5,0 ± 1,9 (11)

Bis zur 4. Woche Normaldiät (Würfelfutter), danach bis zum Versuchsende proteinreiche oder proteinarme Diät. Beide Diätgruppen sind zusammengefaßt.

Zeichenerklärung:

G: Gonadektomie allein.

G-Normoton: Gonadektomie und Nierenarterienklammerung ohne anschließenden Blutdruckanstieg (normotone Tiere).

G-Hyperton: Gonadektomie und Nierenarterienklammerung mit anschließendem Blutdruckanstieg (hypertone Tiere).

Übrige Zeichenerklärung wie Tabelle I.

IV. Untersuchungen an thyreoidektomierten Tieren

1. Ohne zusätzliche unilaterale Nierenarterienklammerung.

A. Druckverlauf.

Der Blutdruck nahm nach chirurgischer Thyreoidektomie im Verlauf von 8 Wochen im Durchschnitt 5—10 mm Hg ab; es konnte aber zwischen Anfangs- und Schlußwert kein signifikanter Unterschied festgestellt werden.

B. Lipoidose.

Wurde der proteinreichen Diät Thiouracil beigemischt, so kam es bei beiden Geschlechtern zu einer signifikanten Verstärkung der Aortalipoidose (Tab. IV).

TABELLE IV

Verhalten der Aortalipoidose bei Thiouracilbehandlung und bei renaler Hypertonie

Geschlecht	Kontrolle	p <	Thiouracil	p <	Thiouracil-Hyperton
♂	1,45 ± 1,25 (42)	0,001	3,1 ± 1,75 (25)	0,05	4,75 ± 1,65 (17)
♀	2,25 ± 1,2 (45)	0,001	3,2 ± 0,75 *	0,01	4,25 ± 1,35 (18)

Bis zur 4. Woche Normaldiät (Würfelfutter), danach bis zum Versuchsende proteinreiche Diät.

Zeichenerklärung:

Kontrolle: Proteinreiche Diät allein.

Thiouracil: Thiouracil (0,3%) in der proteinreichen Diät.

Thiouracil-Hyperton: Thiouracil und Nierenarterienklammerung mit anschließendem Blutdruckanstieg (hypertone Tiere).

* Im Gegensatz zu den übrigen Zahlen dieser Tabelle (Mittel aus Einzelwerten einer Gruppe), Wert ermittelt aus Durchschnittswerten von 9 Gruppen (à 20 Tiere).

Übrige Zeichenerklärung wie Tabelle I.

Nach chirurgischer Entfernung der Schilddrüse erwiesen sich ein Teil der Tiere als subtotal thyreoidektomiert. Die Versuche wurden einmal im Sommer und dann im Winter durchgeführt, wobei die Resultate starke jahreszeitliche Schwankungen ergaben. Unter sonst gleichen Bedingungen war die Aortalipoidose im Winter signifikant höher als im Sommer (Tab. V).

Wurde aber der Diät noch Thiouracil zugesetzt, so verschwand dieser Unterschied; d. h. die mit Thiouracil gefütterten total oder subtotal thyreoidektomierten Ratten zeigten in den Winter- wie Sommersversuchen gleich starken Gefäßbefall.

TABELLE V

Stärkegrad der Aortalipoidose thyreoidektomierter Ratten mit oder ohne Nierenarterienklammerung in Abhängigkeit von der Jahreszeit

	Diät	Jahreszeit	T	p <	T-Normoton	p <	T-Hyperton
♂	PR	Winter	4,05 ± 1,85 (37)		3,85 ± 1,5 (25)	0,05	4,85 ± 1,1 (8)
	PR						
	+						
	TH	Winter	2,45 ± 1,5 (34)	0,02	3,6 ± 2,2 (29)		4,3 ± 1,8 (8)
♀	PR	Sommer	1,35 ± 1,35 (42)	0,01	2,7 ± 1,5 (14)		2,85 ± 2,0 (13)
	PR	Winter	3,75 ± 2,0 (39)	0,05	4,8 ± 1,55 (18)		5,15 ± 2,65 (9)
	PR	Sommer					
	+	+					
	TH	Winter	2,65 ± 1,9 (64)	0,02	3,9 ± 2,6 (37)		4,3 ± 1,25 (13)

Bis zur 4. Woche Normaldiät (Würfelfutter), danach bis zum Versuchsende proteinreiche (PR) Diät mit oder ohne Zusatz von Thiouracil (TH).

Zeichenerklärung:

T: Thyreoidektomie allein.

T-Normoton: Thyreoidektomie und Nierenarterienklammerung ohne anschließenden Blutdruckanstieg (normotone Tiere).

T-Hyperton: Thyreoidektomie und Nierenarterienklammerung mit anschließendem Blutdruckanstieg (hypertone Tiere).

Übrige Zeichenerklärung wie Tabelle I.

Die jahreszeitlichen Schwankungen waren übrigens auch im histologischen Bild erkennbar. Die wenigen Schilddrüsenreste wiesen im Sommer kolloidhaltige Follikel mit flachem Epithel auf, im Winter hingegen fanden sich kolloidfreie Adenome mit kubisch-zyklindrischen Zellen. Die mit Thiouracil gefütterten Tiere zeigten das bekannte Bild der hyperplastischen Struma mit hochzyklindrischem Epithel und zellreichem, stark durchblutetem Stroma.

2. Mit zusätzlicher unilateraler Nierenarterienklammerung.

A. Druckverlauf.

In bezug auf den Druckverlauf verhielten sich die thyreoidektomierten Männchen und Weibchen ähnlich. Nach Nierenarterienklammerung kam es bei 25—30% der Tiere zu einem vorübergehenden Anstieg des Blutdruckes, wobei aber die Druckkurve deutlich niedriger lag als bei den nur geklammerten Tieren (Tab. II). Andererseits wurde erhöhter Blutdruck durch Thiouracilzusatz zur Diät gesenkt. Der Druckunterschied zu den geklammerten, aber ohne Zu-

satz von Thiouracil gefütterten Kontrollen war von der 6. Woche an signifikant. Aus der Tabelle II geht zudem hervor, daß nach Abschluß der 4wöchigen Thiouracilfütterung die Blutdruckwerte um 115 mm Hg schwankten, also noch leicht erhöht waren. Ein eindeutiger Effekt des Thiouracils auf den Blutdruck bei thyreidektomierten Tieren ließ sich nicht nachweisen.

B. Lipoidose.

Mit Thiouracil gefütterte Tiere zeigten nach Nierenarterienklammerung beim Vorliegen einer Hypertonie eine signifikante Verstärkung der Aortalipoidose (Tab. IV). Wie aus Tabelle V hervorgeht, lagen die Verhältnisse bei den thyreidektomierten Tieren — mit oder ohne Zusatz Thiouracil — anders: alle Gruppen zeigten nach Nierenarterienklammerung eine deutliche Verstärkung der Aortalipoidose; ähnlich wie bei den gonadektomierten genügte bereits die Klammerung ohne Druckanstieg, um die Lipoidose zu steigern. Einzig bei den proteinreich, aber ohne Zusatz von Thiouracil ernährten Männchen konnte keine Verstärkung der Lipoidose beobachtet werden; hier war die Lipoidose der Kontrollgruppe schon sehr ausgeprägt.

Die Gewichtskurve war bei den thyreidektomierten weiblichen Ratten während der ganzen Versuchsdauer praktisch unverändert; bei den Männchen hingegen konnte mit Diätbeginn eine deutliche Gewichtsabnahme beobachtet werden. Bei den zusätzlich noch geklammerten Tieren kam es bei beiden Geschlechtern postoperativ zu dem im Abschnitt II bereits beschriebenen kräftigen, aber vorübergehenden Gewichtsverlust.

Diskussion

Die vorliegenden Befunde wurden während einer Gesamtversuchsdauer von 8 Wochen erhoben. Im Verlauf dieser relativ kurzen Zeitspanne war es möglich, Fetteinlagerungen in der Aorta zu erhalten und den Einfluß von endokrinen Faktoren zu studieren.

1. Lipoidose-erzeugende Diät und renale Hypertonie

In Übereinstimmung mit Befunden anderer Autoren traten bei den mit einer Standardkost ernährten Tieren weder spontan (18, 30, 32, 33) noch nach Zusatz von Thiouracil (17) oder nach Thyreidektomie (25), noch nach Klammerung einer Nierenarterie (27) lipidotische Veränderungen in der Aortawand auf. Bei sonst konstanter Zusammensetzung der experimentellen Diät wurde die Gefäßlipoidose entsprechend der Mitteilung von *Fillios et al.* (10) durch Mangel oder Überschuß an Casein verstärkt.

Die Klammerung der Nierenarterie führt zu einer Blutdrucksteigerung (15, 36), wobei mit Einsetzen der Lipoidose-erzeugenden

Diät — mit oder ohne Thiouracil — eine vorübergehende, mehr oder weniger ausgeprägte Blutdruckabnahme beobachtet werden konnte. Unsere Versuche bestätigen frühere Angaben (7), wonach renal hypertone Tiere im allgemeinen eine Verstärkung der Aortalipoidose zeigen.

Wir beobachteten aber Versuchsgruppen, bei denen nach Klammerung der Nierenarterie zwar eine verstärkte Aortalipoidose, nicht aber eine Blutdrucksteigerung auftrat. Wie erwähnt, handelt es sich dabei um die gonadektomierten Weibchen und die Mehrzahl der thyreidektomierten Tiere, deren Blutdruck nach Klammerung nicht signifikant anstieg. Dies würde die Annahme getrennter Wirkungen auf den Blutdruck und die Gefäßlipoidose zulassen. Dafür spricht auch eine Mitteilung von *Deming et al.* (7). Diese Autoren klammerten bei Ratten eine Nierenarterie und behandelten dann einen Teil der hypertonen Tiere mit Antihypertensiva. Dabei fand sich in bezug auf die Gefäßlipoidose kein Unterschied zwischen Tieren, deren Blutdruck nie angestiegen war, und solchen, die sekundär normoton wurden.

2. Einfluß der Gonadektomie

a) Auf die Blutdruckentwicklung

Die Weibchen zeigten in Bestätigung der Befunde von *Bein et al.* (3) eine verminderte Tendenz zur Hypertonieentwicklung. Außerdem konnte gezeigt werden, daß es bei den gonadektomierten Tieren mit geklammerter Nierenarterie nach Einsetzen der experimentellen Diät nicht nur zu einem vorübergehenden, sondern bis zum Versuchsende anhaltenden Blutdruckabfall kam. Zur Erhaltung einer renalen Hypertension unter Diäteinwirkung scheinen bei Ratten intakte Gonaden nötig zu sein. Demgegenüber fand *Prado et al.* (26) bei kastrierten Männchen mit DCA-Hochdruck keinen Diäteinfluß auf den Blutdruckverlauf.

b) Auf die Aortalipoidose

Bei Weibchen kam es nach Einengen der Nierenarterie zu einer verstärkten Aortalipoidose. Dieser Effekt fand sich nicht nur bei den hypertonen Tieren, sondern war auch bei geklammerten, normotonen Weibchen zu beobachten. Bei den Männchen dagegen kam es nach Klammerung der Nierenarterie trotz Blutdrucksteige-

rung zu keiner Änderung der Aortalipoidose. Demnach ist in unseren Versuchsreihen bei den gonadektomierten Tieren nach Klammerung der Nierenarterie eine deutliche Geschlechtsdifferenz festzustellen, die sich von den Beobachtungen, wie sie bei den nicht geklammerten Kontrolltieren gemacht wurden, deutlich unterscheidet (vgl. Abschnitt III/1). Nach Gonadektomie fanden *Fillios und Andrus* (9) bei Weibchen, *Moskowitz et al.* (24) bei Männchen und *Humphreys* (19) bei beiden Geschlechtern eine Verstärkung der Aortalipoidose.

3. Einfluß der Thyreoidektomie

a) Auf die Blutdruckentwicklung

In Bestätigung von Angaben aus der Literatur (4, 12, 14) führte Thiouracilfütterung zur Senkung des erhöhten Druckes. Bei den thyreoidektomierten Tieren kam es nach Nierenarterienklammerung nur zu einem vorübergehenden Blutdruckanstieg. Wir haben dabei Angaben (13) bestätigt gefunden, wonach Thyreoidektomie den Blutdruckanstieg nach Klammerung einer Nierenarterie verhindert und wonach bei thyreoidektomierten Tieren durch Thiouracilfütterung kein zusätzlicher Effekt auf den Blutdruckverlauf beobachtet werden kann. Unsere Versuchsanordnungen erlauben nicht, Vergleiche zwischen der Wirkung der chirurgischen Thyreoidektomie und der Verfütterung von Thiouracil auf die Blutdruckentwicklung zu ziehen. Nach *Fregly et al.* (13) soll Thyreoidektomie weniger wirksam als Thiouracilbehandlung sein.

b) Auf die Aortalipoidose

Durch Thiouracilfütterung wird die Lipoidose bei hypertonen Tieren signifikant verstärkt. Die meisten thyreoidektomierten Ratten weisen mit oder ohne Thiouracilfütterung nach Nierenarterienklammerung auch ohne Erhöhung des Blutdrucks eine stärkere Lipoidose als die nur thyreoidektomierten Ratten auf (Tabelle V). Aus dieser Tabelle geht im weiteren hervor, daß bei den thyreoidektomierten Tieren die jahreszeitlichen Schwankungen im Gefäßbefall verschwinden, wenn zusätzlich noch Thiouracil verfüttert wird. Es ist unklar, in welchem Maße dabei extrathyreoidale Wirkungen des Thiouracils beteiligt sein könnten. Sowohl Thyreoidektomie (11) wie Applikation von Thiouracil (11, 23, 38) sollen zur

Atrophie der Nebennierenrinde führen. Ein Einfluß der Nebennierenrindenatrophie auf den Blutdruck erscheint aber unwahrscheinlich, weil *Salgado* (28) und *Salgado und Green* (29) auch beim Desoxycorticosteronhochdruck eine blutdrucksenkende Wirkung des Thiouracils, bzw. der Thyreoidektomie, beobachten konnten.

Auffallend war in unseren Versuchsreihen die Dissoziation von Druckverlauf und Aortalipoidose, wie sie bei den gonadektomierten Weibchen (Tabelle III) und den meisten thyreoidektomierten Tieren (Tabelle V) beobachtet werden konnte. Die Befunde machen wahrscheinlich, daß durch die Klammerung ausgelöste hormonale Faktoren — entsprechend der Annahme von *Bein et al.* (2, 3) — sowohl den Druckverlauf wie auch die Gefäßveränderungen beeinflussen, ohne daß eine direkte Beziehung zwischen diesen beiden Wirkungen in jedem Fall bestehen muß.

Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurden einige endokrine Faktoren untersucht, die den verstärkenden Effekt einer renalen Hypertonie auf die experimentelle Aortalipoidose der Ratte zu beeinflussen vermögen. Unilaterale Klammerung einer Nierenarterie wurde an gonadektomierten, an thyreoidektomierten und an intakten Ratten vorgenommen. Die Tiere erhielten 4 Wochen lang eine Lipoidose-erzeugende Diät. Folgende Befunde wurden erhoben:

Die Klammerung der Nierenarterie führte:

1. bei intakten Tieren zu Hypertonie und verstärkter Aortalipoidose;
2. bei gonadektomierten Männchen zu Blutdruckanstieg ohne Beeinflussung der Aortalipoidose;
3. bei gonadektomierten Weibchen und thyreoidektomierten Tieren beiderlei Geschlechts zur Verstärkung der Aortalipoidose mit oder ohne gleichzeitigen Anstieg des Blutdrucks.

Summary

The present study deals with several endocrine factors which are capable of influencing the aggravating effect of renal hypertension on experimentally induced aortic lipoidosis in rats. Gonadectomised, thyroidectomised, and intact rats were subjected to unilateral clamping of the renal artery. The animals were then fed for 4 weeks on a lipoidosis-inducing diet. The following findings were made:

Clamping of the renal artery was followed:

- (1) in intact animals by hypertension and enhanced aortic lipoidosis;
- (2) in gonadectomised male rats by a rise in blood pressure, which was unaccompanied by any influence on the aortic lipoidosis;

(3) in gonadectomised females, and thyroidectomised rats of both sexes, by enhanced aortic lipoidosis, with or without an accompanying rise in blood pressure.

Résumé

On étudie, dans ce travail, quelques facteurs endocriniens capables de modifier l'action aggravante d'une hypertension rénale sur la lipoidose aortique expérimentale du rat. Un clampage unilatéral d'une artère rénale a été effectué chez des rats intacts, ou castrés, ou thyroéoprives. Les animaux ont été soumis pendant 4 semaines à un régime inducteur d'une surcharge lipidique.

Les résultats suivants ont été constatés :

Le clampage d'une artère rénale a provoqué :

1° chez l'animal intact, une hypertension et une accentuation de la lipoidose aortique ;

2° chez l'animal castré mâle, une hypertension, sans modification de la lipoidose aortique ;

3° chez l'animal castré femelle et chez les thyroéoprives des deux sexes, une accentuation de la lipoidose aortique, avec ou sans élévation simultanée de la pression artérielle.

Literatur

1. Bächtold, H.: Die Beeinflussung des experimentellen Hochdrucks an der Ratte durch Methylthiouracil, Jod und Thyroxin. Med. Diss. (Basel 1950).
2. Bein, H. J.; Desaulles, P. A. and Loustalot, P.: Connective tissue reactions in experimentally induced hypertension. *Experientia* 13: 130-135 (1957).
3. Bein, H. J.; Desaulles, P. A. und Loustalot, P.: Endokrine Faktoren bei der experimentellen renalen Hypertonie. *Bull. schweiz. Akad. med. Wiss.* 14: 223-230 (1958).
4. Braun-Menendez, E.: Thyroïde et hypertension artérielle. *C. R. Soc. Biol.* 148: 1663-1665 (1954).
5. Cuthbertson, W. F. J.; Elcoate, P. V.; Ireland, D. M.; Mills, D. C. B. and Shearley, P.: Some observations on the Wistar (Glaxo) rat as an experimental animal for the production of hypercholesterolaemia and atherosclerosis. *Biochem. J.* 68: 25P (1958).
6. Deming, Q. B.; Daly, M. M.; Bloom, J.; Brun, L. and Kaplan, R.: Effect of antihypertensive treatment in the rat on the potentiation of atherogenesis by experimental hypertension. *J. clin. Invest.* 39: 980-981 (1960).
7. Deming, Q. B.; Mosbach, E. H.; Bevans, M.; Daly, M. M.; Abell, L. L.; Martin, E.; Brun, L. M.; Halpern, E. and Kaplan, R.: Blood pressure, cholesterol content of serum and tissues and atherogenesis in the rat. (The effect of variations in blood pressure on the cholesterol content of serum and tissues and on the development of atherosclerosis in rats on a high cholesterol diet.) *J. exp. Med.* 107: 581-598 (1958).
8. Fillios, L. C.; Andrus, S. B.; Mann, G. V. and Stare, F. J.: Experimental production of gross atherosclerosis in the rat. *J. exp. Med.* 104: 539-554 (1956).

9. *Fillios, L. C. and Andrus, S. B.*: Sex and incipient atherosclerosis in rats. *Fed. Proc.* 16: 1/I, 356 (1957).
10. *Fillios, L. C.; Naito, C.; Andrus, F. B.; Portman, O. W. and Martin, R. S.*: Variations in cardiovascular sudanophilia with changes in the dietary level of protein. *Amer. J. Physiol.* 194: 275-279 (1958).
11. *Freedman, H. H. and Gordon, A. S.*: Effects of thyroidectomy and of thiouracil on adrenal weight and ascorbic acid. *Proc. Soc. exp. Biol., N.Y.* 75: 729-732 (1950).
12. *Fregly, M. J.*: Effects of propylthiouracil on development and maintenance of renal hypertension in rats. *Amer. J. Physiol.* 194: 149-154 (1958).
13. *Fregly, M. J.; Baker, M. I. and Gennaro, J. F., jr.*: Comparison of effects of thyroidectomy with propylthiouracil treatment on renal hypertension in rats. *Amer. J. Physiol.* 198: 4-12 (1960).
14. *Fregly, M. J. and Hood, C. J.*: Anatomic and physiologic effects of propylthiouracil on normal and hypertensive rats. *Circulat. Res.* 7: 486-496 (1959).
15. *Goldblatt, H.*: in: *Experimental Hypertension*, pp. 4-12, N.Y. Acad. Sci., New York (1946).
16. *Hellerstein, E. E.; Vitale, J. J.; White, P. L.; Hegsted, D. M.; Zamcheck, N. and Nakamura, M.*: Influence of dietary magnesium on cardiac and renal lesions of young rats fed an atherogenetic diet. *J. exp. Med.* 106: 767-776 (1957).
17. *Horlick, L. and Havel, L.*: The effect of feeding propylthiouracil and cholesterol on the blood cholesterol and arterial intima in the rat. *J. lab. clin. Med.* 33: 1029-1036 (1948).
18. *Hueper, W. C.*: Spontaneous arteriosclerosis in rats. *Arch. Path.* 20: 708 (1935).
19. *Humphreys, E. M.*: The occurrence of atheromatous lesions in the coronary arteries of rats. *Quart. J. exp. Physiol.* 42: 96-103 (1957).
20. *Loustalot, P.*: Short-term atheromatosis in the rat. (A quantitative method.) *Helv. physiol. Acta* 18: 343-348 (1960).
21. *Magarey, F. R.*: The effects of hypertension on the rat aorta. *J. Path. Bact.* 73: 125-131 (1957).
22. *Malinow, M. R. and Pellegrino, A. A.*: The effect of estrogens on spontaneous and experimental atherosclerosis in the rat. *Circulation* 14: 491 (1956).
23. *Marine, D. and Baumann, E. J.*: Hypertrophy of adrenal medulla of white rats in chronic thiouracil poisoning. *Amer. J. Physiol.* 144: 69-73 (1945).
24. *Moskowitz, M. S.; Wissler, R. W. and Bradford, W. L.*: Changes in serum lipids and coronary arteries of rat in response to estrogens. *Fed. Proc.* 14: 1/I, 414 (1955).
25. *Page, I. H. and Brown, H. B.*: Induced hypercholesterolemia and atherogenesis. *Circulation* 6: 681-687 (1952).
26. *Prado, J. L.; Dontigny, P. and Selye, H.*: Influence of diet upon hypertension and nephrosclerosis produced by desoxycorticosterone acetate overdosage. *Proc. Soc. exp. Biol., N.Y.* 66: 446-448 (1947).
27. *Rather, L. J.*: Experimental aortic disease in albino rats following renal operations. *Proc. Soc. exp. Biol., N.Y.* 85: 285-288 (1954).
28. *Salgado, E.*: Effect of thyroidectomy on hypertension, nephrosclerosis and cardiac lesions produced by desoxycorticosterone acetate (DCA) treatment in rat. *Endocrinology* 55: 377-386 (1954).

29. *Salgado, E. and Green, D. M.*: Effects of thyro-parathyroidectomy on development of metacorticoid hypertension. *Amer. J. Physiol.* 187: 628 (1956).
 30. *Saxton, J. A.*: An experimental study of nutrition and age as factors in the pathogenesis of common diseases of the rat. *N.Y. St. J. Med.* 41: 1095-1096 (1941).
 31. *Selye, H.; Hall, C. E. and Rowley, E. M.*: Malignant hypertension produced by treatment with desoxycorticosterone acetate and sodium chloride. *Canad. med. Ass. J.* 49: 88-92 (1943).
 32. *Wilens, S. L.*: The nature of diffuse intimal thickening of arteries. *Amer. J. Path.* 27: 825-839 (1951).
 33. *Wilens, S. L. and Sproul, E. E.*: Spontaneous cardiovascular disease in the rat. Lesions of the vascular system. *Amer. J. Path.* 14: 201-216 (1938).
 34. *Wilgram, G. F.*: Experimental atherosclerosis and cardiac infarcts in rats. *J. exp. Med.* 109: 293-310 (1959).
 35. *Williams, J. R., jr.; Harrison, T. R. and Grollman, A.*: A simple method for determining systolic blood pressure of unanesthetized rat. *J. clin. Invest.* 18: 373-376 (1939).
 36. *Wilson, C. and Byrom, F. B.*: Renal changes in malignant hypertension. *Lancet* 236: 136-140 (1939).
 37. *Wissler, R. W.; Eilert, M. L.; Schroeder, M. A. and Cohen, L.*: Production of lipomatous and atheromatous arterial lesions in the albino rat. *Arch. Path.* 57: 333-351 (1954).
 38. *Zarrow, M. X.; Horger, L. M. and McCarthy, J. L.*: Atrophy of adrenal gland following thiouracil and Vit. B-12. *Proc. Soc. exp. Biol., N.Y.* 94: 348-349 (1957).
-

